

DIE WIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN (DIHYDERGOT^(R))
AUF BLUTDRUCK UND PULSFREQUENZ BEIM MENSCHEN

von

GERT KLAASSEN

1968

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Duesberg

DIE WIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN (DIHYDERGOT^(R))
AUF BLUTDRUCK UND PULSFREQUENZ BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

GERT KLAASSEN

aus Tiegenhof/Danzig

MAINZ 1968

Dekan: Professor Dr. Dr. Thews
Referent: Professor Dr. E.F. Gersmeyer
Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg
Tag der mündlichen Prüfung: 11. Mai 1968



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

MEINER LIEBEN MUTTER

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
I. a) Chemie der Secalealkaloide	1
b) Pharmakologische Wirkungen	2
II. Fragestellung	4
B. Methode der eigenen Untersuchung	5
I. Doppelter Blindversuch	5
II. Eigene Versuchsanordnung und Darstellung des Materials	6
III. Statistische Methode	10
C. Wirkung des Dihydergots auf den Ruhekreislauf	14
D. Untersuchung zur Kreislaufregulation durch Dihydergot	15
a) Durchführung der Berechnung	15
b) Ergebnisse der Statistik	19
E. Diskussion	20
a) Ruhewerte	21
b) Kreislaufregulationswirkung	23
F. Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	28

A. EINLEITUNG

Nervöse Herz- und Kreislaufstörungen sind bei der unbiologischen Lebensweise des heutigen Menschen, der den gestörten Rhythmus von Anspannung und Erholung nicht mehr auszubalancieren vermag, häufige Ursache verminderter körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit, aber auch von Schwindel, Kopfschmerz und Müdigkeit - Folgen vegetativer Fehlsteuerungen.

Infektiös-toxische Einflüsse, chronische Herdinfekte, endokrine Störungen, meteorologische Faktoren und gewisse Konstitutionsformen können die gleichen Störungen wie die seelischen und physischen Erschöpfungszustände hervorrufen.

Die physiologische Aufgabe des Kreislaufs wird nicht mehr erfüllt. Der Blutdruck wird bei Belastung, etwa bei Lagewechsel, nicht wie bei Kreislaufgesunden durch entsprechende Regelmechanismen aufrechterhalten; bei hypotoner Dysregulation versackt das Blut in den ungenügend tonisierten Gefäßen, wobei als Depotorgane besonders die erweiterten subpapillären Hautplexus und das Splanchnikusgebiet dienen (Parr 1952). Die Fehlregulation wird noch durch die dann gestellten hohen Anforderungen an venöses und arterielles Gefäßsystem verstärkt. Neben diesem hypotonen Verhalten finden sich andere Patienten mit Neigung zu hypertoner Störung der Blutdruckregulation. Sie reagieren auf psychische und sensorische Reize mit verstärkter Gefäßkonstriktion.

Will man die hypotone Dysregulation therapeutisch angehen, muß man Substanzen entwickeln, die einmal zentral die Gefäßregulation beeinflussen, dazu aber auch peripher dilatierte Gefäße tonisieren und damit normalisierend wirken. In dem dihydrierten Secalealkaloid Dihydroergotamin glaubt der Hersteller ein derartiges Pharmakon gefunden zu haben.

I. a) CHEMIE DER SECALE - Alkaloide

Auf verschiedenen Gras- und Getreidearten findet sich als Überwinterungsform des Pilzes *Claviceps purpurea* das Mutterkorn, *Secale cornutum*. Es enthält neben Histamin, Acetylcholin, Ergosterin und Vitamin D einige untereinander nahe verwandte Alkaloide, von denen das Ergotamin, das Ergometrin und die Ergotoxingruppe therapeutische Bedeutung haben. Ihre chemische Struktur ist kompliziert, doch allen ist als Grundgerüst die Lysergsäure gemeinsam, an die bei Ergotamin und Ergotoxin über eine Aminogruppe ein Polypeptidrest gebunden ist, bei Ergometrin ein Amidrest. Durch Absättigung der Doppelbindung zwischen C 9 und C 10 im Lysergsäure-Molekül vermag

man neue halbsynthetische Verbindungen herzustellen, die Dihydroalkaloide des Mutterkorns (Stoll u. Hoffmann 1943).

b) Pharmakologische Wirkungen

Die linksdrehenden Isomere der natürlichen Secale-Alkaloide greifen direkt, ohne Vermittlung durch vegetative Nerven oder Überträgersubstanzen an der glatten Muskulatur an (Woodbury 1958). Am Uterus rufen sie Kontraktionen hervor, an den Gefäßen Vasokonstriktion, während andere Organe mit glatter Muskulatur (Bronchien, Darm, Blase) kaum beeinflusst werden. Im Ausmaß ihrer Wirksamkeit unterscheiden sich jedoch die einzelnen Alkaloide. Ergometrin hat einen besonders starken Effekt auf die Uterusmuskulatur, Ergotamin dagegen erhöht infolge peripherer Gefäßkontraktion durch direkten Angriff am glatten Muskel den Blutdruck am stärksten, dämpft das Vasomotorenzentrum, ruft durch Reiz auf das Vaguszentrum Bradykardie hervor und wirkt auch sympathikolytisch. Diese Eigenschaft entdeckte Dale (1906) bei der sogenannten Adrenalinumkehr. Von den beiden Arten von Rezeptoren werden die α -Rezeptoren durch Ergotamin blockiert, während die β -Rezeptoren unbeeinflusst bleiben. Normalerweise überwiegt die α -Rezeptorenerregung, die über Vasokonstriktion eine Blutdrucksteigerung bewirkt. Sind die α -Rezeptoren jedoch blockiert, dann reagiert Adrenalin mit den β -Rezeptoren und ruft Blutdrucksenkung hervor.

Bei erhöhtem Sympathikustonus vermag Ergotamin demnach infolge Sympathikolyse eine Vasodilatation zu bewirken. Dieser Effekt zeigt sich aber höchst selten, da er durch die direkt die glatte Muskulatur stimulierende Wirkung überlagert wird. Erst durch Dihydrierung tritt die adreno-sympathikolytische Wirkung stärker in den Vordergrund, weil bei diesen Substanzen die Stimulierung der glatten Muskulatur viel schwächer ist (Kuschinsky u. Lüllmann 1967). So fehlt die direkte Wirkung auf den Uterus, Ergotamin wird sogar durch dyhydrierte Alkaloide in seiner Uteruswirksamkeit gehemmt (Rothlin 1946). Auch die konstriktorische Beeinflussung der glatten Gefäßmuskulatur ist kaum noch vorhanden (Green 1958, Hammerschmidt 1950), kann aber im Tierversuch an der dezerebrierten Katze nachgewiesen werden, da bei ihr alle zentralnervösen Hemmungsmechanismen ausgeschaltet sind (Rothlin 1946). Der adreno-sympathikolytische Effekt läßt sich besonders gut nach Sympathikusreizung oder Belastung mit Adrenalin, wodurch künstlich eine sympathikomimetische Blutdrucksteigerung erzielt wird, und sich daran anschließende Dihydroergotamingabe zeigen. Unmittelbar nach Dihydroergotamingabe kommt es dann zu einem Blutdruckabfall (Rothlin 1946/47). Ob die Fähigkeit des dihydrier-

DIHYDROERGOTAMIN

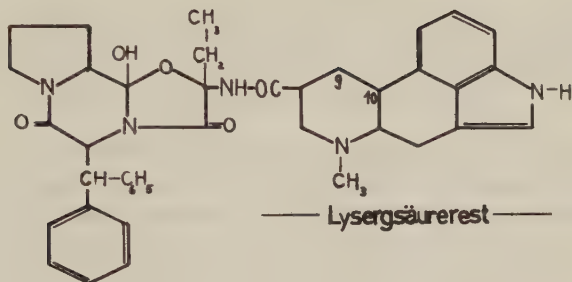


Abb.1 Strukturformel von Dihydroergotamin

ten Ergotamins eine durch Adrenalin ausgelöste Hyperglykämie zu verhindern (Rothlin 1945, Schneider 1950) auf Sympathikolyse beruht, wird bezweifelt (Møller 1961).

Auf das Herz hat das Dihydroergotamin keine Eigenwirkung, weil dieses gegen adreno-sympathikolytische Eigenschaften refraktär ist. Lediglich über zentralnervöse Effekte und solche in der Kreislauperipherie kommt es zu hämodynamischen Rückwirkungen auf das Herz (Rothlin u. Cerletti, 1953).

Am Zentralnervensystem wirken die dihydrierten Secalealkaloide teils hemmend, teils fördernd. Durch Stimulierung des Vaguszentrums kommt es zu einer Bradykardie (Rothlin 1946), die durch Vagotonie fast völlig zu unterdrücken ist. Auch das Brechzentrum wird gereizt (Nickerson 1965), was in höheren Dosen Nausea und Erbrechen zur Folge hat. Psychomotorische und vegetative Funktionen werden gedämpft (Pritzker 1947, P.B. Schneider 1950), die Atmung wird gelähmt (Møller 1961), die Körpertemperatur herabgesetzt (Rothlin 1947, Nickerson 1965), der zentral gesteuerte Vasomotorentonus wird gesenkt (Rothlin 1946, Kuschinsky u. Lüllmann 1967) und der Depressor- und Carotissinus-Reflex gehemmt (Rothlin 1946).

Gegenüber den natürlichen Secalealkaloiden ist das Dihydroergotamin viel weniger toxisch (Rothlin u. Brügger 1945). Es verursacht kein Gangrän, kann sogar als Antagonist diesen Effekt bei Ergotamin aufheben (Nickerson 1965).

Bei intravenöser Applikation verschwindet es innerhalb weniger Minuten fast vollständig aus dem kreisenden Blut und läßt sich auf biologischem Wege in den Organen nachweisen.

Die Ausscheidung durch die Niere ist äußerst gering (Rothlin 1946/47), wahrscheinlich wird es in der Leber abgebaut.

Als methansulfonsaures Salz des Dihydroergotamins ist das Dihyergot (R) ⁺ im Handel, das, nach Angaben des Herstellers, oral als Tablette zu 1 mg Dihydroergotamin, als Tropflösung (20 Trpf. = 2 mg Dihydroergotamin) und in Ampullen zu 1 ml = 1 mg Dihydroergotamin angewendet werden kann. Als mittlere Dosen werden 10 - 20 Tropfen oder 1 - 2 Tabletten 3 x täglich oder 1 ml Dihydroergotamin s. c., i. m., eventuell auch langsam i. v. empfohlen.

Die Wirkung soll parenteral 10 Minuten nach Injektion eintreten und 80 Minuten anhalten (Bluntschli u. Goetz 1948).

⁺) Das eingetragene Warenzeichen (R) z. B. Dihyergot (R) wird der Einfachheit halber fortgelassen.

II. FRAGESTELLUNG

Die Auswirkungen der dihydrierten Secalealkaloide auf den Kreislauf sind vielfältig:

1. Vorgänge mit zentralnervösem Angriffspunkt
2. solche, die direkt die Gefäßmuskulatur beeinflussen
3. Vorgänge, die bei Sympathikusreizung oder Adrenalinausschüttung wirksam werden.

Da bei den Kreislauffehlregulationen die Ursachen entweder zentral in den Vasomotorenzentren des Hirnstamms und der Medulla, oder in der Peripherie liegen und als hypertone oder hypotone Dysregulation in Erscheinung treten, sollte eine Therapie mit dem komplex angreifenden Dihydroergotamin erfolgversprechend sein. Die klinisch-experimentellen und therapeutischen Erfahrungen sind jedoch widerspruchsvoll.

Imfeld (1946), Lenggenhager (1947), Bluntschli u. Goetz (1948) beobachteten, daß Dihydroergotamin manchmal blutdrucksenkend, manchmal steigernd wirkte. Spühler (1946) sah nur Blutdruckabfall, Parr (1952) eine Zunahme des orthostatischen Symptomenkomplexes nach Dihydroergotamin. Überhaupt keine Wirkung auf Puls und Blutdruck stellten Hartmann (1945) und P. B. Schneider (1950) fest, während das Mittel in zahlreichen anderen Publikationen (Hammerschmidt u. Odenthal 1949, Delius et al. 1950, Wurm 1955, Pierach u. Heynemann 1959, Schmidt-Voigt 1963, Fiegel u. Mitarbeiter 1964, Rosmanitz u. Brehm 1964, Husmann 1966) bei hypotoner Kreislaufdysregulation empfohlen wird. Diese unterschiedlichen Ergebnisse im Schrifttum veranlaßten zu einer eigenen kritischen klinischen Untersuchung des Dihydroergots hinsichtlich seiner tonisierenden Wirkung und seiner Regulationseigenschaften bei Kreislaufbelastung.

B. METHODE DER EIGENEN UNTERSUCHUNG

I. DOPPELTER BLINDVERSUCH

Widersprüche bei der klinischen Erprobung ein und desselben Medikamentes lassen sich weitgehend auf die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zurückführen. Die richtige Wahl der Methode, ihre Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit sind Voraussetzung einer kritischen Aussage über die Wirkung eines Arzneimittels. Fehlerquellen müssen erkannt und ausgemerzt werden. Am häufigsten sind es psychologische Faktoren bewußter oder unbewußter Art, durch die sowohl der Arzt als auch der Patient, je nach ihrer Einstellung dem Medikament gegenüber, dieses in seiner Wirksamkeit positiv oder negativ beeinflussen. Ausschalten kann man diese subjektiven Störungsmomente, indem der Versuchsperson neben dem Pharmakon ein Scheinmedikament zur Kontrolle verabreicht wird. Dadurch dient der Proband zu seiner eigenen Kontrolle.

Den suggestiven Einfluß des Arztes neutralisiert man durch Anwendung des doppelten Blindversuches. Dabei weiß der Arzt nicht, welches das Scheinmedikament und welches die zu untersuchende Substanz ist. Von einer Vertrauensperson werden ihm nach einer genauen Verschlüsselung Placebo und Medikament in gleicher Aufmachung überreicht. Unter denselben Versuchsbedingungen werden die beiden Substanzen dann in abwechselnder Reihenfolge dem Patienten gegeben. Als zusätzliche Kontrolle empfiehlt es sich zwei Leerversuche, also ohne jegliches Mittel, auszuführen.

Nach dem doppelten Blindversuch werden die Meßergebnisse statistisch ausgewertet, da nur dadurch eine Aussage über zufällige oder nicht zufällige Effekte gemacht werden kann. Vergleicht man anschließend die Ergebnisse beider Testsubstanzen miteinander, so läßt sich über die Wirkung des Arzneimittels eine sichere Auskunft geben (Kuschinsky 1966, Modell 1959, Martini 1953).

Nach diesen Überlegungen wurde Dihydergot ^(R) im doppelten Blindversuch klinisch auf seine pharmakologische Wirksamkeit auf den Kreislauf untersucht.

II. EIGENE VERSUCHSANORDNUNG UND DARSTELLUNG DES MATERIALS

Der Test wurde an 20 Normotonikern im durchschnittlichen Alter von 31 Jahren und 20 Hypotonikern im Durchschnitt von 34 Jahren durchgeführt. Die Normotoniker waren kreislaufgesunde Studenten oder Patienten, die Hypotoniker Rekonvaleszenten mit Regulationsstörungen nach Operationen und Infekten, essentielle Hypotoniker, Astheniker mit konstitutionellen Kreislaufstörungen und orthostatische Hypotoniker.

Die Untersuchungen wurden mindestens eine Stunde nach der letzten Mahlzeit vorgenommen. Bei jeder Versuchsperson wurde viermal eine Kreislaufregulationsprüfung nach Schellong durchgeführt (Schellong-Lüderitz 1954), wobei anstelle des von Schellong vorgesehenen Treppensteigens 20 Kniebeugen als Belastungsprobe angewandt wurden. Die erste und letzte Prüfung vollzog sich immer ohne Medikament als Leerversuch. Vor dem 2. und 3. Test, die im Abstand von mindestens einem Tag ausgeführt wurden, wurden Dihydergot oder Placebo in sich abwechselnder Folge 15 Minuten vorher (Bluntschi u. Goetz 1948) subcutan injiziert. ⁺)

In jeder Minute wurden Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen, das bedeutet, daß bei jedem Schellong-Test 40 Einzelmessungen durchgeführt wurden, jeweils 10 Messungen im Liegen, Stehen, erneutem Liegen und im Liegen im Anschluß an 20 Kniebeugen. Für die Leerversuche dauerte der Test also 40 Minuten, bei Injektion von Dihydergot oder Placebo 65 Minuten, da vor jeder Injektion 10 Messungen im Liegen vorgenommen wurden, und erst 15 Minuten nach der Injektion der eigentliche Schellong-Test begonnen werden konnte. Hinzu kommt, daß jede Versuchsperson vor Beginn des Testes 10 Minuten ausruhen mußte. Die vier Regulationsprüfungen in den Leerversuchen und in den Versuchen nach Injektion von Dihydergot und Placebo lassen sich graphisch darstellen, so daß man aus einem sich eventuell ergebenden charakteristischen Kurvenverlauf Aussagen über ein unterschiedliches Verhalten machen kann. Die Abb. 2 und 3. seien als Beispiel für einen Normo- und einen Hypotoniker aufgezeichnet. Dabei ergeben die Mittelwerte aus den beiden Leerversuchen einen einzigen Leerversuch. Er ist in den Abbildungen am weitesten oben aufgestellt, während die Einzeldarstellung für Dihydergot und Placebo unter ihm liegen. In jeder Einzelkurve sind von rechts nach links je 10 Werte im Liegen, Stehen, erneutem Liegen und Liegen nach 20 Kniebeugen sowohl für den systolischen und diastolischen Blutdruck, als auch für die Pulsfrequenz eingetragen.

⁺) Für die Überlassung von Dihydergot und Placebo wird der Firma SANDOZ AG, Nürnberg, gedankt.

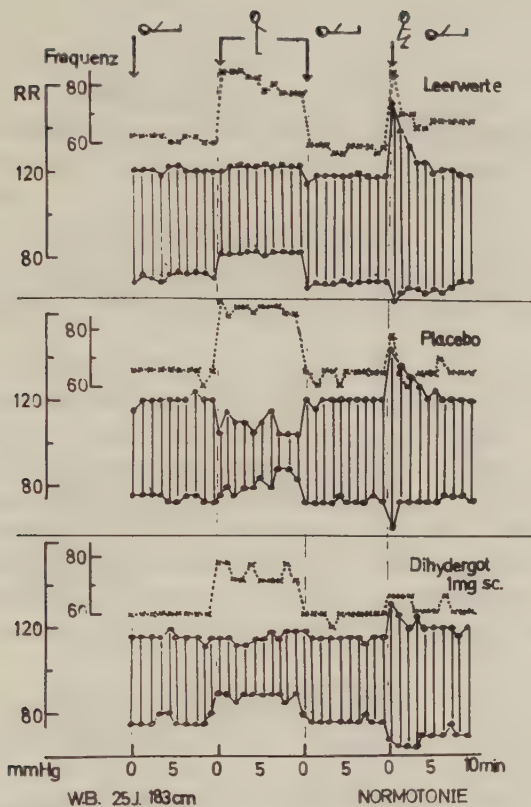


Abb.2 Beispiel für einen Normotoniker.
Darstellung von drei Schellong'schen Kreislauf-
funktionsprüfungen im Liegen, Stehen, Liegen
und nach Belastung mit sofortigem Hinlegen.
Im Verlauf der drei Kurven zeigt sich kein deut-
licher Unterschied hinsichtlich des systolischen
und diastolischen Blutdrucks. Auffällig ist allen-
falls eine geringe Amplitudenverengung nach
Placebo und Dihydergot und ein geringerer Anstieg
des systolischen Blutdrucks nach 20- Kniebeugen
im Dihydergotversuch. Die Herzfrequenz ist nach
Dihydergot niedriger als bei den beiden anderen
Versuchen.

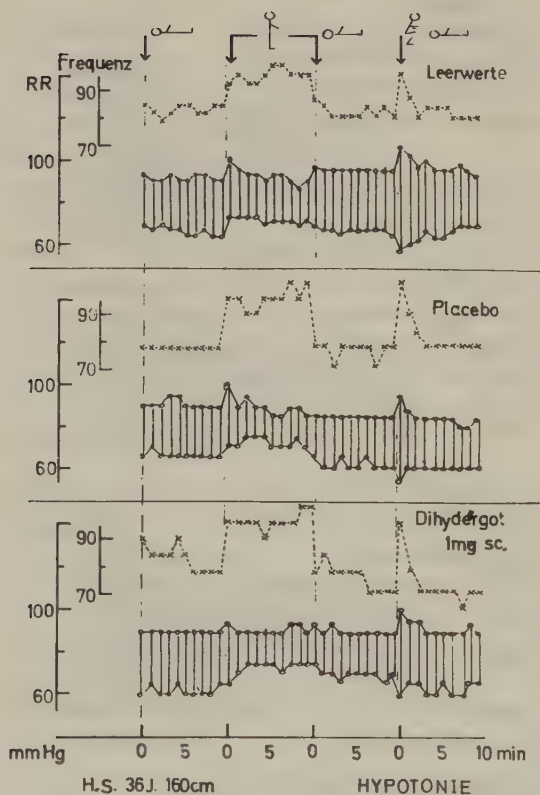


Abb. 3 Beispiel für einen Hypotoniker
 Darstellung wie in Abb. 2
 Im Kurvenverlauf fällt eine geringe
 Amplitudenverengung des Blutdrucks nach
 Stehen, dem darauffolgenden Liegen und
 nach Belastung im Placebo- und Dihydro-
 ergotversuch auf.

Dabei zeigt sich im Kurvenverlauf kaum ein Unterschied zwischen dem Leerversuch und den Versuchen nach Dihydergot- oder Placebo-Gabe. Lediglich die Amplitude ist im Leerversuch größer als in den jeweiligen Versuchen nach den Pharmaka. Außerdem ist die Pulsfrequenz bei dem normotonen Probanden W.B. nach Dihydergot-Injektion auffällig gesenkt. Es fanden sich jedoch bei der Durchführung des Experimentes einige Patienten, bei denen die blutdrucksteigernde Wirkung des Dihydergot ohne weiteres sichtbar wurde.

Fall I: Die Patientin E.K., 50 Jahre, 163 cm, 55 kg, klagt seit Jahren über Müdigkeit, Kopfschmerzen und ausgeprägte Wetterfühligkeit. Organisch ist die Patientin gesund, lediglich diese Erschöpfungszustände machen ihr zu schaffen.

Beim Leerversuch im Liegen findet man einen Blutdruck von 95/65 mm Hg, der sich nach Gabe von Placebo nicht ändert. Verabreicht man Dihydergot, so kommt es zu einem Anstieg auf 110/75 mm Hg im Liegen. Auch im Stehen ist der Blutdruck systolisch um etwa 5 mm Hg, diastolisch um 10 mm Hg höher als im Leerversuch und nach Placebo. Nach der Belastungsprobe mit 20 Kniebeugen steigt der systolische Blutdruck in allen 3 Versuchen kaum an, während der diastolische Blutdruck im Leerversuch und nach Placebo um 5 mm Hg fällt. Nach Dihydergot tritt keine Veränderung auf. Subjektiv fühlte sich die Patientin nach Dihydergotgabe besser als später nach Placeboinjektion.

Fall II: Bei der Patientin I.K., 35 Jahre, 163 cm, 52 kg, ist dagegen kein Erfolg nach Dihydergot festzustellen. Sie gibt an, häufige Schwindelanfälle zu haben, oft zu kollabieren, sich körperlich und seelisch den täglichen Anforderungen nicht gewachsen zu fühlen und depressiv zu sein (Patientin unternahm bereits einen Suizidversuch). Organisch ist sie nach der klinischen Untersuchung gesund.

Der Ruhe-Blutdruck beträgt 95/60 mm Hg, die Pulsfrequenz 78 Schläge pro Minute. Beim Stehen kommt es zunächst zu einem leichten systolischen und diastolischen Blutdruckanstieg, jedoch im 1. Leerversuch ebenfalls nach 8 Minuten und bei Behandlung mit Dihydergot nach 6 Minuten zum Abbruch des Steh-Versuches infolge beginnenden Kollapses. Weder bei Placebo, noch bei Dihydergot-Injektion finden sich Unterschiede in Pulsfrequenz oder Blutdruck im Vergleich zum Leerversuch.

Fall III: Patientin C.B., 45 Jahre, 165 cm, 86 kg, Blutdruck 110/80 mm Hg, Rekonvalescentin nach Hepatitis epidemica, klagt über Müdigkeit und Schwächegefühl.

Im Leerversuch kommt es beim Stehen zu einem Abfall des systolischen Blutdrucks um 10-15 mm Hg, gleichzeitig steigt der diastolische Blutdruck um 5 mm Hg, die Pulsfrequenz um etwa 20 Schläge pro Minute an. Nach Placebo erhöht sich der systolische Blutdruck leicht, der diastolische Blutdruck um 5 mm Hg, die Pulsfrequenz von 72 auf 78 Schläge pro Minute. Im Stehversuch zeigt sich ähnliches Verhalten wie im Leerversuch mit systolischem Blutdruck-Abfall, diastolischem Blutdruck-Anstieg und Pulsfrequenzerhöhung. Nach Dihydergot-Applikation steigt der systolische Blutdruck um 6 mm Hg, der diastolische Blutdruck um 7 mm Hg, die Pulsfrequenz ändert sich nicht. Im Stehversuch findet sich ein systolischer Abfall um 7 mm Hg, ein diastolischer Anstieg um 7 mm Hg und Pulsfrequenzerhöhung um 15 Schläge pro Minute. Eine Wirkung nach Dihydergot-Injektion liegt zweifellos vor, der Blutdruck wird gehoben, die Kreislaufregulation bei Belastung günstig beeinflusst. Auch subjektiv fühlte sich die Patientin besser.

Da sich beim Vergleich der Schellong-Tests einer einzelnen Person nur eine unsichere Aussage über die Wirksamkeit des Mittels machen läßt, in unserem Fall aber die Wirkung des Dihydergot bei der Gesamtheit der Versuchspersonen von Interesse ist, bilden wir aus allen im gleichen Zeitabschnitt gemessenen Werten das arithmetische Mittel, um so einen objektiveren Eindruck über die Wirkung des Pharmakons zu erhalten. Ähnlich wie bei den vorherigen Beispielen für 2 Einzelpersonen stellen wir auch hier graphische Darstellungen für alle Normo- und Hypotoniker auf. ⁺⁾

Dabei zeigen die Kurven des Leerversuches, des Placebo- und des Dihydergot-Versuches beider Gruppen einen nahezu gleichen Verlauf für Frequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck. Lediglich die Kurve der Herzfrequenz nach Dihydergot-Gabe liegt bei Normo- und Hypotonikern etwas niedriger als bei Placebo oder im Leerversuch. Bei den Hypotonikern ist auch der Verlauf der diastolischen Kurve nach Dihydergot gegenüber Placebo- und Leerversuch, abgesehen vom 1. Liegeversuch, optisch leicht erhöht.

Eine weitere Möglichkeit für eine zwar unsichere, aber doch informierende Aussage besteht im Vergleich der aus Liege-, Steh- und Belastungsversuch aller 3 Probanden gewonnenen Mittelwerte jeder einzelnen Versuchsperson. Man findet dann bei den 20 Hypotonikern nach Dihydergot bei 7 Personen einen Anstieg des systolischen Blutdruckes zwischen 4 und 10 mm Hg, bei 2 Personen ein Absinken um 5 mm Hg, bei 11 Personen zeigt sich keine Ände-

⁺⁾ Die Berechnung der Mittelwerte wurde im Deutschen Rechenzentrum Darmstadt durchgeführt.

rung. Der diastolische Blutdruck ist bei 9 Personen zwischen 4 und 8 mm Hg erhöht, bei einer Person um 6 mm Hg gesenkt. Bei 7 Personen ist die Pulsfrequenz zwischen 5 und 15 Schlägen pro Minute gesenkt, bei den 13 übrigen Personen findet sich kaum eine Veränderung in der Frequenz.

Bei den 20 Normotonikern ist der systolische Blutdruck nach Dihydergot bei 4 Personen zwischen 5 und 10 mm Hg erhöht, bei 5 Personen um 5 mm Hg gesenkt, der diastolische Blutdruck bei 9 Personen zwischen 5 und 15 mm Hg erhöht, bei 3 Personen zwischen 5 und 8 mm Hg erniedrigt, die Pulsfrequenz bei 9 Personen zwischen 5 und 10 Schlägen pro Minute niedriger, bei 4 Personen zwischen 5 und 10 Schlägen pro Minute erhöht.

Vergleicht man die für die Gesamtheit der Hypotoniker oder Normotoniker gewonnenen Werte im Liegen, Stehen oder nach Belastung, vor und nach Dihydergot-Applikation, so findet sich bei den Hypotonikern ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 1-2 mm Hg, des diastolischen Blutdrucks um 2-3 mm Hg und eine Pulsfrequenzsenkung um 3-5 Schläge pro Minute.

Bei den Normotonikern bleibt der systolische Blutdruck unverändert, der diastolische Blutdruck steigt um 2-3 mm Hg und die Pulsfrequenz sinkt um 2-3 Schläge pro Minute.

Der grobe Vergleich der Meßergebnisse der Mittelwerte und die graphischen Darstellungen der Mittelwerte für Normo- und Hypotoniker lassen aber keine objektive Wertung zu, ob das Pharmakon Dihydergot im Vergleich zu einem Placebo wirksam ist oder nicht. Günstigenfalls läßt sich ein grober Hinweis für die Wirksamkeit erkennen. Eine verallgemeinernde Aussage bietet nur der statistische Test. Er soll klären:

1. ob Dihydergot eine Wirkung auf Blutdruck und Frequenz in Ruhe hat und
2. ob Dihydergot einen günstigen Einfluß auf die Kreislaufregulationsmechanismen hat, der sich mit Hilfe des Schellongtestes nachweisen läßt.

Da in einem SCHELLONG-Test für Frequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck 120 Werte gemessen wurden, in den Versuchen mit Placebo und Dihydergot, bedingt durch den Leerversuch, 150 Werte, ergab das für eine Person bei vier Versuchen 540 Meßwerte, für die Gesamtheit der 40 Versuchspersonen 21 600 Zahlen, die statistisch ausgewertet werden konnten. ⁺⁾

+)

Wegen des Umfangs der Ausgangsdaten wird davon abgesehen, die Einzelwerte in Form eines Anhangs der Arbeit beizufügen.

III. ANGEWANDTE STATISTISCHE METHODEN

Durch statistische Tests wird die Frage geklärt, ob man bei einem bestimmten Untersuchungsmaterial eine aufgestellte Hypothese aufrecht erhalten kann oder sie verwerfen muß. Dazu bringt man die zu untersuchende Frage auf eine einheitliche Form. Es wird die sogenannte Nullhypothese und Alternativhypothese formuliert. Die Alternativhypothese besagt z. B., daß zwischen zwei Versuchsreihen ein Unterschied besteht, die Nullhypothese, daß kein Unterschied besteht.

Für die vorliegende Untersuchung ist der t-Test im paarweisen Vergleich das geeignete statistische Verfahren.

Zur Kennzeichnung einer beobachteten Häufigkeitsverteilung bestimmt man folgende Werte (Koller 1964):

1. Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i \quad (1)$$

2. Standardabweichung

$$s = \frac{1}{\sqrt{n-1}} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (2)$$

Die Standardabweichung läßt erkennen, wie stark die Einzelmessungen um den Mittelwert streuen.

Man berechnet die Standardabweichung zweckmäßigerweise nicht nach Formel (2) sondern nach Formel (3).

$$s = \sqrt{\frac{s_{xx}}{n-1}}, \text{ worin}$$

$$s_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \cdot \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2 \quad \text{ist} \quad (3)$$

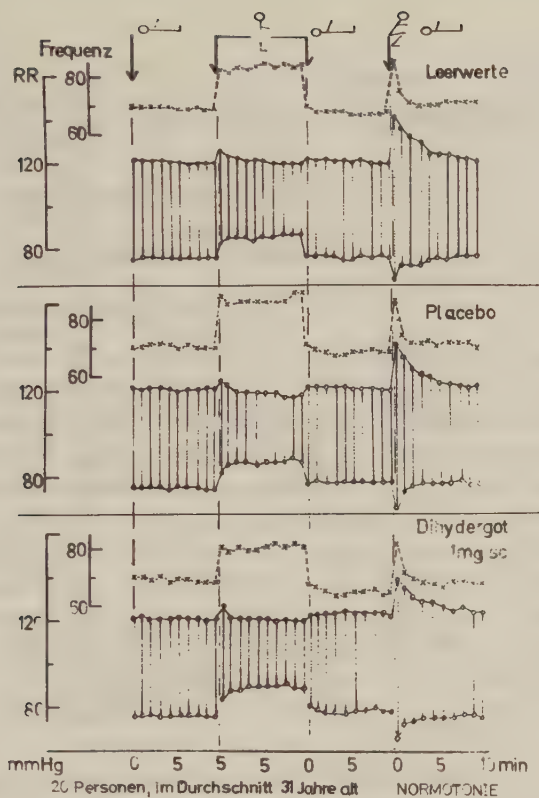


Abb.4 Darstellung aller Mittelwerte von 20 Normotonikern in drei Schellong'schen Kreislauf-funktionsprüfungen. Leerversuch, Placebo- und Dihydergotversuch sind in den einzelnen Phasen nahezu identisch. Auffällig ist lediglich leichte Senkung der Herzfrequenzkurve nach Dihydergot.

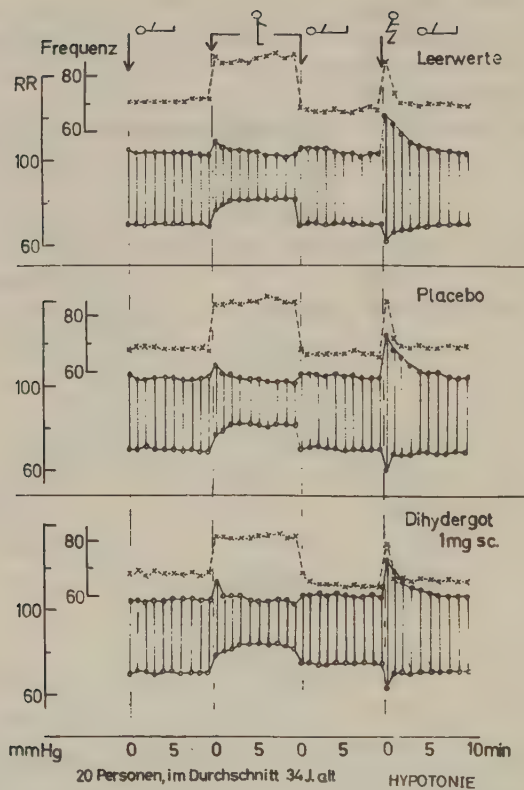


Abb. 5 Darstellung aller Mittelwerte von 20 Hypotonikern in drei Schellong'schen Kreislauf-funktionsprüfungen. Der Verlauf der Kurven ist nahezu identisch. Lediglich die Kurve der Herzfrequenz ist nach Dihyergot etwas gesenkt.

3. Standardabweichung des Mittelwertes

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (4)$$

Um den Unterschied zwischen zwei Mittelwerten sichern zu können, wird die Maßzahl t bestimmt.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{\bar{d}}} \quad (5)$$

wobei $\bar{d}$ die Differenzen bezeichnet.

Die Verteilung dieser Größe t ist bekannt. Man kann für sie in einer Tabelle unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade ($FG=n-2$) die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit nachschlagen. Ist die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%, dann wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen. Man spricht von einem statistisch signifikanten Ergebnis. Ist die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%, so ist das Ergebnis statistisch auffällig. In dieser Arbeit kam nicht der einfache t -Test zur Anwendung. Da die Beobachtungsreihen einander zugeordnet waren, konnte man ein etwas schärferes Verfahren gebrauchen, den sogenannten t -Test im paarweisen Vergleich (Koller 1964). Dabei werden die Differenzen gebildet und an der Reihe der Differenzen geprüft, ob sich ihr Mittelwert sicher von Null unterscheidet. Im folgenden Schema, nach dem bei der praktischen Berechnung vorgegangen wurde, ist der t -Test im paarweisen Vergleich dargestellt. Bei 20 Hypotonikern wird der diastolische Blutdruck im Liegen vor und nach Gabe von Dihydergot verglichen. Bei einem t -Wert von $t_{0,01} = 2,87$ oder größer wäre die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit bei 18 Freiheitsgraden kleiner als 1%. Da in diesem Beispiel der t -Wert mit $t_{0,01} = 5,495$ weit darüber liegt, kann man mit ausreichender Sicherheit behaupten, daß sich der diastolische Blutdruck vor und nach Zufuhr von Dihydergot unterschiedlich verhält, wenn die Ruhewerte miteinander verglichen werden.

t-Test im paarweisen Vergleich

Summe von d	(1) $\sum d$	810
Durchschnittswert	(2) $\bar{d} = \frac{\sum d}{n}$	40,5
Summe von d ²	(3) $\sum d^2$	61 950
Summe von d zum Quadrat durch n	(4) $\frac{(\sum d)^2}{n}$	41 305
Summe der Abweichungsquadrate	(5) $s_{dd} = (3) - (4)$	20 645
Varianz	(6) $s_d^2 = \frac{s_{dd}}{n - 1}$	1 081,32
Standardabweichung	(7) $s_d = \sqrt{s_d^2}$	32,88
Standardabweichung des Mittelwertes	(8) $s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}}$	7,37
t-Wert	(9) $t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$	5,495

Tafel 1: Schema zur Berechnung eines t-Wertes.

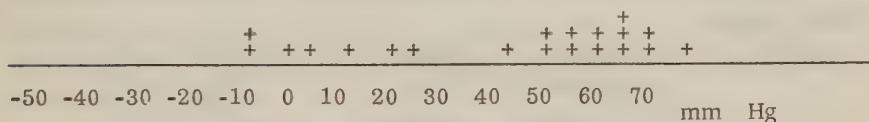
Beispiel für 20 Schellong'sche Kreislauffunktionsprüfungen. Verglichen wird der diastolische Blutdruck im Liegen vor und nach Gabe von Dihydroergot. Bei

einem Wert von $t_{0,01} = 5,495$ ergibt sich im Liegen vor und nach Dihydergot ein deutlicher Unterschied im diastolischen Blutdruck.

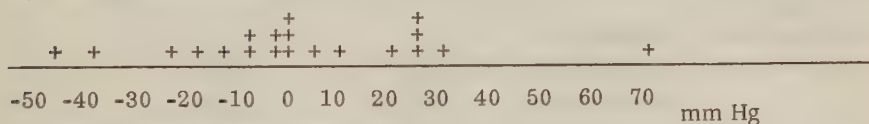
Auch graphisch läßt sich aus der Verteilungskurve der Differenzen der Meßwerte vor und nach Injektion um Null eine Aussage über die Signifikanz machen. Liegt Null inmitten der Differenzverteilung, dann besteht kein Unterschied, liegt sie nahezu außerhalb der Verteilungskurve, dann ist ein Unterschied mit größter Wahrscheinlichkeit zu erwarten, wie es im folgenden Beispiel am diastolischen Blutdruck beim Vergleich der Liegewerte von 20 Hypotonikern vor und nach Dihydergotgabe gezeigt wird. Null liegt nahezu außerhalb der Verteilung der Differenzen. Es besteht Signifikanz. Für den systolischen Blutdruck liegt Null dagegen fast inmitten der Differenzverteilung. Es ergibt sich also kein Unterschied für den systolischen Blutdruck vor und nach Dihydergot.

Differenz-Vergleich zwischen Dihydergot- und Leerver-
such im Liegen bei 20 Hypotonikern

Diastol. Blutdruck:



Systol. Blutdruck:



C. WIRKUNG DES DIHYDERGOT AUF DEN RUHEKREISLAUF

Ergebnisse:

Um die Frage zu klären, ob Dihydergot eine Wirkung auf den Ruhekreislauf hat, wurden für Normo- und Hypotoniker die drei Variablen (Frequenz, systolischer und diastolischer Druck) im Liegen vor und nach Gabe von Placebo oder Dihydergot untersucht. Außerdem wurden die jeweiligen Differenzen vom Leerwert miteinander im t-Test paarweise verglichen. Wie schon ausgeführt, wurden bei den Probanden 15 Minuten vor der Subkutaninjektion von Placebo oder Dihydergot 10 Liegendwerte für die 3 Variablen bestimmt, die jetzt mit den Werten nach Applikation im t-Test statistisch berechnet wurden.

Insgesamt wurden 18 solcher t-Teste ausgeführt und die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit anhand der t-Tabelle ermittelt. Zur besseren Veranschaulichung sind die Ergebnisse in den folgenden Abbildungen festgehalten.

Errechnete t-Werte:

Vergleich im

Liegen	Variable	Normotoniker	Hypotoniker
Placebo gegen			
Leerwert	Frequenz	0,542	1,69
	systol. Druck	1,45	0,043
	diastol. Druck	1,05	3,11 +
Dihydergot			
gegen Leerwert	Frequenz	1,91	4,30 +
	systol. Druck	0,029	1,57
	diastol. Druck	2,60 (+)	4,95 +
Placebo gegen			
Dihydergot	Frequenz	1,22	2,78 (+)
(Vergleich der	systol. Druck	0,47	1,23
Differenzen	diastol. Druck	2,10 (+)	2,33 (+)
vom Leerver-			
such)			

Dabei bedeutet, wie auch in der folgenden Zeichnung, ein Strich, daß kein Unterschied besteht, ein eingeklammertes Kreuz (+), daß ein fraglicher Unterschied ($t_{0,05} = 2,093$) und ein Kreuz, daß ein signifikanter Unterschied

<u>VERGLEICH</u>	<u>Variable</u>	<u>Differenz</u>	Signifikanz bei 20 Normotonikern	Signifikanz bei 20 Hypotonikern
Dihydergot gegen Leerversuch	Frequenz	Liegen-Liegen	—	+
	Systol.Druck		—	—
	Diastol.Druck		(+)	+
Placebo gegen Leerversuch	Frequenz	Liegen-Liegen	—	—
	Systol.Druck		—	—
	Diastol.Druck		—	+
Dihydergot gegen Placebo	Frequenz	Liegen-Liegen	—	(+)
	Systol.Druck		—	—
	Diastol.Druck		(+)	(+)

— kein Unterschied
 (+) fraglicher Unterschied
 + gesicherter Unterschied

Abb.6 Ergebnisse von 18t- Tests im paarweisen Vergleich zwischen Placebo bzw. Dihydergot und Leerwert und zwischen Placebo und Dihydergot (dabei Vergleich der jeweiligen Differenzen vom Leerversuch).

Es bedeuten:

kein Unterschied : Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5%

fraglicher Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%

gesicherter Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%.

($t_{0,01} = 2,86$) zwischen den beiden Messungen besteht. Es fand sich bei den Hypotonikern ein gesicherter Unterschied für die Herzfrequenz und den diastolischen Blutdruck nach Dihydergotgabe, für den diastolischen Blutdruck aber auch nach Placebo, was daran liegen mag, daß Hypotoniker gegen Placebo sehr empfänglich sind und daß außerdem durch die Injektion ein diast.-Blutdruckanstieg hervorgerufen wurde. Deshalb wurden die Differenzen der Werte nach Dihydergot- bzw. Placebozufuhr zu den jeweiligen Ruhe-Leerwerten miteinander verglichen, wobei sich für den diastolischen Blutdruck ebenso wie für die Pulsfrequenz ein fraglicher Unterschied zeigte. Ein solcher trat auch bei den Normotonen für den diastolischen Blutdruck nach Dihydergotzufuhr und beim Vergleich der Differenzen im Dihydergot- und Placeboversuch auf.

D. UNTERSUCHUNG DER KREISLAUFREGULATIONSBE- EINFLUSSUNG DURCH DIHYDERGOT

a) Durchführung der Berechnung

Um die Auswirkung des Dihydergots auf die Kreislaufregulation zu prüfen, wurden die Differenzen, die sich beim Vergleich der im Stehen und bei Belastung gewonnenen Meßergebnisse mit den im Liegen gemessenen ergaben, verwandt. Dabei wurden die Differenzen zunächst für den Leerwert und die Versuche mit Dihydergot und Placebo ermittelt. Danach wurden die Ergebnisse von Leerversuch und Dihydergot sowie von Leerversuch und Placebo und Dihydergot und Placebo einander gegenübergestellt, woraus sich erneut Differenzen ergaben, aus denen sich dann die einzelnen t-Werte gewinnen ließen, durch die eine Aussage über einen signifikanten Unterschied zwischen Dihydergot und Placebo hinsichtlich der von Dihydergot zu erwartenden Kreislaufbeeinflussung zu machen ist. Die Durchführung der Berechnung soll an einem Beispiel erläutert werden (Pat. Nr. 12 Normotoniker).

Zunächst wurden für jede Versuchsperson beider Gruppen die Summen der 10 Meßwerte für den ersten und zweiten Liegeversuch im Schellongtest ($\sum L_1$ und $\sum L_2$), für den Stehversuch ($\sum St$) und für den Liegeversuch nach Belastung durch zwanzig Kniebeugen ($\sum Kn$) gebildet, wobei zur Vereinfachung aus $\sum L_1$ und $\sum L_2$ der Mittelwert $\sum L = 1/2 (\sum L_1 + \sum L_2)$ gewonnen wurde. Diese Summen wurden für systolischen, diastolischen Blutdruck und Herzfrequenz gebildet.

Auch die beiden Leerversuche der Versuchsreihe wurden zu einem Versuch zusammengezogen ($L_v = 1/2 (L_v 1 + L_v 2)$).

Man erhält für jeden Probanden zur weiteren Berechnung 9 Zahlen, die sich zusammen aus $\sum L = S_3$, $\sum St = S_4$, $\sum Kn = S_5$, für den Leerversuch L_v , Placebo- und Dihydergotversuch, ergeben.

	Summe Liegen 1	Summe Liegen 2	Mittelwert	Summe Stehen	Summe Kniebeugen
Versuchs- person Nr. 12	$\sum L_1 = S_1$	$\sum L_2 = S_2$	$1/2 \sum (L_1 + L_2) = S_3$	$\sum St = S_4$	$\sum Kn = S_5$
Leerversuch 1, L_{v_1}	1350	1350	1350	1415	1440
Leerversuch 2, L_{v_2}	1300	1280	1290	1300	1355
Mittelwert $L_v = 1/2 \cdot$ $(L_{v_1} + L_{v_2})$			1320	1357,5	1397,5
Placebo	1305	1280	1292,5	1280	1385
Dihydergot	1320	1320	1320	1335	1360

Tafel 2: Systolischer Blutdruck, Normotoniker, Versuchsperson Nr.12

	Stehen - Liegen			Kniebeugen - Liegen		
	Placebo Leerv.	Dihyderg. Leerv.	Placebo Dihyderg.	Placebo Leerv.	Dihyderg. Leerv.	Placebo Dihyderg.
$S_4 - S_3$	$d_{PI} - d_{LV}$	$d_{DHE} - d_{LV}$	$d_{PI} - d_{DHE}$	$\delta_{PI} - \delta_{LV}$	$\delta_{DH} - \delta_L$	$\delta_{PI} - \delta_{DH}$
Leervers. $d_{LV} = 37,5$				$S_5 - S_3$		
Placebo $d_{PI} = 12,5$	-50	-22,5	-27,5	$\delta_{LV} = 77,5$		
Dihydergot $d_{DHE} = 15$				$\delta_{PI} = 97,5$	20	57,5
				$\delta_{DH} = 40$		

Tafel 3: Systol. Blutdruck, Normotoniker, Versuchsperson Nr. 12

Aus diesen drei Summen werden die Differenzen $S_4 - S_3$ und $S_5 - S_3$ für systolischen, diastolischen Blutdruck und Pulsfrequenz im Leerversuch, Placebo- und Dihydergotversuch gebildet. Dazu benutzt man als Nomenklatur die Zeichen:

d_{LV} für die Differenz $S_4 - S_3$ beim Leerversuch
 dp_1 für die Differenz $S_4 - S_3$ beim Placeboversuch
 d_{DHE} für die Differenz $S_4 - S_3$ beim Dihydergotversuch

und

δ_{LV} für die Differenz $S_5 - S_3$ beim Leerversuch
 δ_{p_1} für die Differenz $S_5 - S_3$ beim Placeboversuch
 δ_{DHE} für die Differenz $S_5 - S_3$ beim Dihydergotversuch

Aus der Gegenüberstellung der Differenzen d oder δ für die einzelnen Variablen erhält man einen Vergleich zwischen Leer- und Dihydergotversuch bzw. Leer- und Placeboversuch bzw. Placebo- und Dihydergotversuch. Es gehen dabei die Differenzen D und Δ hervor, im einzelnen also:

D_{p_1} aus $dp_1 - d_{LV}$

D_{DL} aus $d_{DHE} - d_{LV}$

D_{PD} aus $dp_1 - d_{DHE}$

und

Δ_{PL} aus $\delta_{p_1} - \delta_{LV}$

Δ_{DL} aus $\delta_{DHE} - \delta_{LV}$

Δ_{PD} aus $\delta_{p_1} - \delta_{DHE}$

Für jede Versuchsperson aus der Gruppe der Normo- und Hypotoniker ergeben sich damit 6 Werte, die den zuletzt errechneten Differenzen entsprechen.

Alle Einzelwerte, z.B. D_{p_1} , Δ_{PD} usw. werden addiert, so daß man z.B.

$\sum_{i=1}^{i=20} \Delta_{PL}$ usw. von 20 Probanden erhält. Für Normo- und Hypotoniker finden sich demnach bei 3 Variablen je 18 verschiedene Summen von D und Δ , aus denen sich je 18 t -Werte berechnen lassen.

b) Ergebnisse der statistischen Berechnung
Errechnete t-Werte:

Vergleich	Variable	Differenz	Normotoniker	Hypotoniker
Placebo gegen Leervers.	Frequenz	St - L	0,543	0,129
		Kn - L	1,278	1,247
	Systol. Blutdruck	St - L	1,633	0,835
		Kn - L	0,451	0,046
	Diastol. Blutdruck	St - L	1,650	1,101
		Kn - L	0,541	2,016
Placebo gegen Dihydergot	Frequenz	St - L	1,488	2,081
		Kn - L	0,125	0,740
	Systol. Blutdruck	St - L	0,862	0,704
		Kn - L	1,414	0,042
	Diastol. Blutdruck	St - L	1,816	0,833
		Kn - L	0,401	2,115 (+)
Dihydergot gegen Leerversuch	Frequenz	St - L	2,720 (+)	2,218 (+)
		Kn - L	0,789	2,854 (+)
	Systol. Blutdruck	St - L	0,591	0,113
		Kn - L	0,570	0,128
	Diastol. Blutdruck	St - L	1,159	0,432
		Kn - L	0,214	0,344

Tabelle 2

St - L = Stehen - Liegen

Kn - L = Kniebeugen - Liegen

Grenzwert auf dem 1%-Niveau bei 18 Freiheitsgraden

$t_{0,01} = 2,87$, auf dem 5%-Niveau $t_{0,05} = 2,093$.

Ein eingeklammertes Kreuz (+) bedeutet fraglicher Unterschied.

Wie schon oben ausgeführt, wird die Irrtumswahrscheinlichkeit der 36 t-Werte in einer t-Tabelle nachgeschlagen, wobei $t_{0,01} = 2,86$ und $t_{0,05} = 2,093$ betragen.

In keinem der t-Tests ist der Unterschied signifikant, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%.

In den Abbildungen wird durch einen Strich angegeben, daß kein Unterschied besteht, durch ein eingeklammertes Kreuz, daß es sich nur um einen fraglichen Unterschied handelt.

Beim Vergleich zwischen Placebo- und Leerversuch findet man keinen Unterschied hinsichtlich der Kreislaufregulation. Ein fraglicher Unterschied tritt dagegen beim Vergleich des Dihydergot- mit dem Leerversuch für beide Gruppen in der Pulsfrequenz zwischen Steh- und Liegeversuch auf, bei den Hypotonikern auch zwischen Belastungs- und Liegeversuch. Vergleicht man die Differenzen im Placebo- und Dihydergotversuch, so zeigt sich bei den Hypotonikern für den diastolischen Blutdruck zwischen Belastungs- und Liegeversuch ebenfalls ein fraglicher Unterschied.

In allen drei Vergleichen lassen sich also nur vier fragliche Unterschiede nachweisen. Da bei 100 t-Tests 5 rein zufällig das 5%-Niveau erreichen dürfen, bei 36 t-Tests demnach etwa 2, hier jedoch 4 Unterschiede auftraten, kann man eine geringe Wirkung des subkutan applizierten Dihydergot auf die Kreislaufregulation nicht sicher ausschließen. Sie ist aber nicht signifikant.

E. DISKUSSION

Vor der Besprechung der gewonnenen Ergebnisse über die Wirksamkeit des Dihydergot erscheint es wichtig, die beiden der Arbeit vorangestellten Fragen noch einmal zu wiederholen.

1. Hat das Dihydergot einen Effekt auf die Kreislaufgrößen, ohne daß eine Kreislaufbelastung nach Schellong vorgenommen wird?
2. Hat das Dihydergot einen Einfluß auf die Kreislaufregulation, nachdem der Schellongtest angewandt wurde?

Bekanntlich hat Dihydergot im Kreislaufsystem mehrere völlig verschiedene pharmakodynamische Angriffspunkte (Rothlin 1946). Es dämpft den zentral-gesteuerten Vasomotorentonus, wirkt peripher durch Blockierung von Gefäßrezeptoren sympathiko-adrenolytisch und bedingt so eine Gefäßerweiterung und Senkung des Blutdrucks.

<u>VERGLEICH</u>		<u>Variable</u>	<u>Differenz</u>	Signifikanz bei 20 Normotonikern	Signifikanz bei 20 Hypotonikern
Placebo gegen Leerversuch	Frequenz	Stehen-Liegen	—	—	—
	Systol.Druck	Stehen-Liegen	—	—	—
	Diastol.Druck	Stehen-Liegen	—	—	—

— kein Unterschied
 (+) fraglicher Unterschied
 + gesicherter Unterschied

Abb.7 Ergebnisse von 12 t-Tests im paarweisen Vergleich von Placebo- und Leerversuch.
 Eine Wirkung von Placebo gegenüber dem Leerwert besteht nicht.

<u>VERGLEICH</u>		<u>Variable</u>	<u>Differenz</u>	Signifikanz bei 20 Normotonikern	Signifikanz bei 20 Hypotonikern
Dihydergot gegen Leerversuch	Frequenz	Stehen-Liegen	—	(+)	(+)
	Systol. Druck	Stehen-Liegen	—	—	—
	Diastol. Druck	Stehen-Liegen	—	—	—

— kein Unterschied
 (+) fraglicher Unterschied
 + gesicherter Unterschied

Abb.8 Ergebnisse von 12t- Tests im paarweisen Vergleich von Dihydergot- und Leerversuch.
 Es zeigen sich fragliche Unterschiede in der Herz-
 frequenz bei Normo- und bei Hypotonikern.

<u>VERGLEICH</u>	<u>Variable</u>	<u>Differenz</u>	Signifikanz bei 20 Normotonikern	Signifikanz bei 20 Hypotonikern
Dihydergot gegen Placebo	Frequenz	Stehen-Liegen	—	—
		Kniebeugen – Liegen	—	—
	Systol.Druck	Stehen-Liegen	—	—
		Kniebeugen – Liegen	—	—
	Diastol.Druck	Stehen-Liegen	—	—
		Kniebeugen – Liegen	—	(+)

— kein Unterschied

(+) fraglicher Unterschied

+ gesicherter Unterschied

Abb.9 Ergebnisse von 12t- Tests im paarweisen Vergleich von Dihydergot und Placebo.
Es findet sich bei den Hypotonikern ein fraglicher Unterschied im diastolischen Blutdruck.
Bei Normotonikern zeigt sich kein Effekt.

Gleichzeitig hat es vasokonstriktorische Eigenschaften, durch die es die Blutdrucksenkung wiederum zu verhindern vermag. Durch eine sedative Wirkung auf die reflektorischen Kreislaufregulationsmechanismen soll außerdem ein günstiger Effekt auf orthostatische und vegetativ bedingte nervöse Kreislaufstörungen ausgeübt werden (Delius et al. 1950, Parr 1957, Pierach u. Heyne-mann 1959, Schmidt-Voigt 1963, Fiegel et al. 1964, Rosmanitz et al. 1964, Husmann 1966).

Durch Senkung der Herzfrequenz infolge zentralnervös ausgelöster Vagusverstärkung soll daneben auch die Herztätigkeit noch ökonomischer werden (Schimert u. Zickgraf 1945, Rothlin u. Cerletti 1953).

Die klinischen Erfahrungen und die Ergebnisse klinischer Untersuchungen über die Wirksamkeit des Dihydergots sind jedoch widerspruchsvoll.

a) Ruhewerte:

Schon in seiner Arbeit über die ersten klinischen Erfahrungen mit Dihydergot berichtete Imfeld (1946) über eine unterschiedliche Wirkung. Er dosierte je nach Verträglichkeit bei 7 Personen 1 - 2 mg s.c. und fand bei einer Versuchsperson Blutdrucksenkung, bei zweien keine Wirkung, bei drei Personen eine deutliche Erhöhung des Blutdrucks bis 40 mm Hg systolisch und 15 mm Hg diastolisch.

Eine Pulsverlangsamung trat nach 20 - 30 Minuten ein.

Bluntschli u. Goetz (1948) stellten Untersuchungen bei 24 Personen an und sahen nach 0,3 mg Dihydergot i. v. eine durchschnittliche Erhöhung des Blutdrucks von 115/80 mm Hg auf 140/90 mm Hg und eine Pulsverlangsamung von 85 auf 60 Schläge pro Minute. Der Effekt trat 10 Minuten nach Injektion auf. Nach 80 Minuten war der Blutdruck wieder normal.

Eine Wirkung auf den nichtbelasteten Kreislauf stellten Hammerschmidt u. Odenthal (1950) fest. Sie ließen bei 17 normalen und 4 hochdruckkranken Versuchspersonen 0,5 bis 1 mg Dihydergot 10 Minuten lang i. v. infundieren. Die auftretenden Änderungen der Kreislaufgrößen waren 10 - 20 Minuten nach Applikation am ausgeprägtesten und hielten meist 20 - 40 Minuten an. In 4 Fällen kam es zu einem Anstieg des systologischen Drucks bis 15 mm Hg, in 6 Fällen blieb er gleich, in 7 Fällen war eine geringe Senkung bis 10 mm Hg zu bemerken.

Der diastolische Druck nahm stets zu (5 - 15 mm Hg), die Druckamplitude wurde regelmäßig kleiner. Die Pulsfrequenz verringerte sich bei allen Versuchen. Lediglich bei einem jugendlichen, labilen Hypertoniker kam es zu einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Schon Spühler (1947) hatte bei labiler Hypertonie gute Ergebnisse erzielt und die Blutdruck-

senkung auf eine vegetative Sedierung zurückgeführt. Ebenso stellte Pritzker (1947) bei der Prüfung der Beeinflussung des Dihydergot's auf die psychomotorische Erregung von 34 schizophrenen Patienten nach wochenlanger peroraler Gabe als Nebenbefund eine Normalisierung des Hypertonus fest.

Hartman (1945) fand bei 20 Patienten nach i. m. Gabe keinen "demonstrablen Effekt" auf Puls und Blutdruck.

Green (1958) gibt an, daß bei i. v. Applikation in horizontaler Lage auf den Blutdruck kaum eine Wirkung eintritt.

Schneider (1950) sieht bei 10 Fällen nach Gabe von 1 mg Dihydergot leichte Unregelmäßigkeiten der Puls- und Blutdruckkurven in den ersten Minuten nach der Injektion, aber nicht auffälliger als bei Kontrollkurven.

In neueren Untersuchungen von Fiegel et al. (1964) zeigte sich bei 43 Patienten nach 4 - 6wöchiger Gabe von täglich 3 mal 1 bis 3 mal 2 Tabletten eine Blutdruckzunahme unter Dihydergot von 108/67 mm Hg auf 127/77 mm Hg. Dabei betrugen die einzelnen Anstiege systolisch bis 45 mm Hg, diastolisch bis 30 mm Hg.

Insgesamt wurde bei 57% aller Kranken eine systolische und bei 75% eine diastolische Zunahme der Blutdruckwerte beobachtet.

Rosmanitz et al. (1964) fanden bei 59 hyperdiastolisch reagierenden Patientinnen im Ruhekreislauf unter Dihydergot einen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 8%, der diastolische Blutdruck blieb gleich, die Blutdruckamplitude nahm um 33% zu, die Pulsfrequenz um 10% ab; die Dosis betrug 3 x 20 bis 25 Tropfen oder 3 x 1 bis 2 Tabletten (3,0 - 7,5 g) Dihydergot täglich über 6 Tage lang.

Bei der genaueren Analyse des Blutdruckverhaltens zeigte sich bei Fiegel und Rosmanitz eine deutliche Abhängigkeit des Reaktionsausmaßes von der Ausgangslage, entsprechend dem sogenannten Ausgangswertgesetz von Wilder (1931): je niedriger der systolische oder der diastolische Blutdruck im Leerversuch waren, um so mehr wurden sie nach Dihydergotapplikation angehoben.

Nimmt man die in dieser Arbeit im doppelten Blindversuch durch den statistischen t-Test im paarweisen Vergleich gefundenen Ergebnisse, die hinsichtlich der Beeinflussbarkeit der Kreislaufgrößen durch Dihydergot ergaben, daß der systolische Blutdruck unverändert bleibt, daß der diastolische Blutdruck mit fraglicher Sicherheit ansteigt und die Pulsfrequenz bei Hypotonikern mit signifikanter Sicherheit sinkt, während bei Normotonen kaum Änderungen festzustellen sind, so ergibt sich für die Ruhewerte nach Dihydergotgabe uneinheitliches Verhalten in den aufgeführten Untersuchungen. Das mag an den unterschiedlichen Auswertungsbedingungen liegen, wobei festzuhalten ist, daß lediglich in dieser Arbeit die objektive sichere statistische Methode des t-Tests

angewandt wurde. Es ist auch denkbar, daß aufgrund der verschiedenen pharmakodynamischen Möglichkeiten des Dihydergots bei der unterschiedlichen Ausgangslage der Untersuchten diese voneinander differierenden Ergebnisse gefunden wurden.

Ein günstiger Effekt auf den systolischen Blutdruck bei Hypotonikern, für die Dihydergot therapeutisch in Frage kommt, wurde nicht gesehen. Eine Wirkung auf den diastolischen Blutdruck und die Pulsfrequenz ist jedoch da. Bei hypodiastolischem Hypotonus darf man also mit gewissen Erfolgsaussichten Dihydergot verabreichen.

b) Wirkung auf die Kreislaufregulation

Die zunächst einander widersprechenden Wirkungen des Dihydergots lassen es bei näherem Studium für die Behandlung von Kreislaufdysregulationen theoretisch ideal erscheinen:

Es tonisiert direkt die Gefäßperipherie, wirkt damit im Sinne einer Kreislaufzentralisation (Duesberg u. Schroeder 1944) und verhindert dadurch eine Blutdeponierung in den subpapillären Hautplexus (Parr 1952). Durch den erhöhten Venendruck wird das Blutangebot für das Herz größer, das daneben auch durch eine zentrale Vaguswirkung günstiger arbeitet.

Außerdem wird die beim Übergang vom Liegen zum Stehen einsetzende sympathikotone Gegenregulation durch die dämpfende Wirkung auf die zentralen Kreislaufzentren und auf die Pressorezeptoren eingedämmt.

Über erste gute therapeutische Erfolge mit Dihydergot bei 65% von über 100 Kranken mit vegetativ nervösen Herz- und Kreislaufstörungen berichteten Delius, Hammerschmidt u. Odenthal (1950). Wochenlang wurden peroral 3 x 5 bis 3 x 20 Tropfen oder i. m. täglich 0,5 - 1 mg Dihydergot verabreicht. Als Erfolgskriterien wurden der Ausfall der Kreislaufbelastungsprüfung, das Ruhe-, Belastungs- und Steh-EKG und das subjektive Empfinden bewertet. Verwunderlich war, daß sowohl bei Patienten mit hypotonen, wie auch bei solchen mit hypertonen Regulationsstörungen gute Behandlungsergebnisse erzielt wurden.

Parr (1957), Pierach (1959) und Schmidt-Voigt (1963) empfahlen Dihydergot bei der Bekämpfung der orthostatischen Kreislaufstörung. Fiegel et al. (1964) prüften aufgrund dieser wenigen, aber günstigen Berichte das Präparat bei 126 Kranken im jugendlichen bis mittleren Alter mit Hypotonie oder hypotonen Kreislaufstörungen. Dosierung von täglich 3 x 1 bis 2 Tabletten zu 1 mg über 4 - 6 Wochen lang. Bei 21 Patienten wurde dabei die Kreislauffunktions-

prüfung nach Schellong in etwas modifizierter Art vorgenommen (3 Minuten Stehen, 1 Minute Sitzen, 20 Kniebeugen in 40 Sekunden). In 16 Fällen wurde eine fast völlige Normalisierung des Tests beobachtet. Die Pulsfrequenz lag sowohl im Stehen als auch nach Belastung niedriger, die Blutdruckamplitude war breiter als vor der Behandlung, der Blutdruck normalisierte sich nach Belastung rascher. Subjektiv fühlten sich 90% der Kranken besser.

Rosmanitz et al. (1964) untersuchten bei 67 Frauen, die in ihrer Anamnese typische orthostatische Beschwerden angaben oder bei denen im Verlauf einer Klinikbehandlung (Wochenbett, Röntgenbestrahlung, nach operativen Eingriffen) Kreislaufstörungen auftraten, die Wirkung des Dihydergot auf das Orthostasesyndrom. Nach 1 mg Dihydergot i. m. oder Gabe von 3 x 20 bis 25 Tropfen oder 3 x 1 - 2 Tabletten täglich über 6 Tage wurde nach einem Leerversuch ein Stehversuch gemacht. Dabei stellte man beim optischen und prozentual errechneten Vergleich der Stehversuche vor und nach Dihydergot eine Verbreiterung der Blutdruckamplitude nach Behandlung um das 3-fache fest, die Pulsfrequenz sank um 28%. Es ist allerdings zu bedenken, daß der natürliche Verlauf eines Wochenbetts auch ohne jegliche Therapie zur Besserung geführt hätte. Das gleiche gilt für postoperative Verläufe. Die Besserung kann deshalb nicht als beweiskräftig für das Medikament gelten.

Husmann (1966) kombinierte Dihydergot mit einem Sympathikomimetikum und zwar Hydroxy- phenyl- äthanol - amin, und stellte dann Untersuchungen bei 45 Patienten mit schweren orthostatischen Kreislaufstörungen an. In den meisten Fällen wurden 2 - 3 Tabletten zu 2,5 mg Dihydergot täglich bis zu 18 Monate verabreicht. Es zeigte sich, daß der therapeutische Erfolg allein auf das Dihydergot zurückzuführen war. Bei 41 der Patienten kam es zu einer "erheblichen Besserung des Stehversuchs und zu einem deutlichen Nachlassen der subjektiven Beschwerden".

Ebenso sahen Wurm u. Hafner (1955), die 156 Patienten mit Migräne, Cephalaea vasomotorica und Kopfschmerzen bei Hochdruck infolge Wetterempfindlichkeit und nach Schädeltraumen mit Dihydergot behandelten, neben der günstigen Wirkung auf Kopfschmerzen auch eine solche auf nervöse Herz- und Kreislaufstörungen bei 7 Patienten.

Bei 4 anderen Kranken hielt die Beschwerdefreiheit nur für die Dauer der Medikation an.

In einem gewissen Gegensatz zu diesem doch sehr günstigen Ergebnissen stehen die im doppelten Blindversuch gefundenen und im t-Test berechneten Werte der eigenen Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung des Dihydergots auf die Kreislaufregulation.

In keinem t-Test war der Unterschied signifikant. Ein fraglicher Unterschied trat dagegen beim Vergleich des Dihydergot mit dem Leerversuch bei Normo- und Hypotonikern in der Pulsfrequenz zwischen Steh- und Liegeversuch, bei Hypotonikern auch zwischen Belastungs- und Liegeversuch auf. Beim Vergleich der Differenzen des Placebo- und Dihydergotversuchs war bei den Hypotonikern für den diastolischen Blutdruck zwischen Belastungs- und Liegeversuch ebenfalls ein fraglicher Unterschied zu sehen.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei Erhöhung der Dosis und bei einer Prüfung der Ergebnisse von nicht nur 40 Patienten, sondern bei hunderten Versuchen der Wirkeffekt des Dihydergot auf die Kreislaufregulation deutlicher nachweisbar wird. Es ist aber fraglich, ob dies für die allgemeine klinische Anwendbarkeit von praktischer Bedeutung ist. Sicher ist nur ein individuelles Ansprechen auf Dihydergotgabe bei manchen Patienten.

Die klaren, positiven Aussagen der übrigen Autoren über die Kreislauffunktionsregulation des Dihydergot können in dieser Arbeit nicht voll bestätigt werden. Das mag an der Ungenauigkeit der Testmethoden liegen, die hier nur kurz angedeutet wurden.

Ein Arzneimittel kann nur dann möglichst exakt getestet werden, wenn die Vielzahl der Fehlerquellen auf ein Minimum reduziert wird. Jede Kontrollmöglichkeit sollte angewandt werden. So sollte immer eine Kontrolle im Sinne des doppelten Blindversuchs durchgeführt werden. Er wurde aber in keiner der früheren Publikationen angewandt. Damit können viele unkontrollierbare Einflüsse auf Blutdruck und Pulsfrequenz die Ergebnisse ungenau ausfallen lassen. Auch die Tatsache, daß vor Beginn der Dihydergotbehandlung nur eine Leerwertmessung gemacht wurde und dann nach Dauerzufuhr von Dihydergot über mehrere Tage, Wochen bis zu 18 Monaten in großen Abständen Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden, dürfte ein Grund für die Abweichung der Ergebnisse sein; können sich doch die Kreislaufwerte innerhalb kürzester Zeit auch ohne Medikation erheblich ändern, z.B. durch positiver gewordene Lebenseinstellung, durch Fortfall von Konfliktsituationen, durch überzeugende subjektive Beeinflussung im ärztlichen Gespräch, aber auch witterungsbedingt oder entsprechend der gerade bestehenden körperlichen Verfassung. Ganz natürlich ist auch eine Besserung der Kreislaufregulation bei toxisch bedingter Kreislaufschwäche im Verlauf der Rekonvaleszenz oder bei Kurpatienten, bei denen durch Bewegungstherapie und physikalische Maßnahmen ein Gefäßtraining erzielt wird.

Entscheiden für die Unterschiedlichkeit dürfte jedoch letztlich neben der Eigenkontrolle durch den doppelten Blindversuch die statistische Berechnung durch

den t-Test im paarweisen Vergleich sein, der, wie der doppelte Blindversuch, in keiner der früheren Untersuchungen benutzt wurde. Vergleicht man lediglich nur grob die Meßwerte miteinander, so können evtl. prozentuale Unterschiede der addierten Vergleichsreihen einen positiven Effekt vortäuschen. Es wurde deshalb auch in dieser Untersuchung anfangs ein Vergleich der für Liegen, Stehen und Belastung vor und nach Dihydergotzufuhr gewonnenen Mittelwerte unternommen, um die Unsicherheit dieser Methode zu demonstrieren. Man sah dabei zum Teil einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks und einen Abfall der Pulsfrequenz. Im t-Test fanden sich dagegen nur 4 fragliche Unterschiede, 3 für die Pulsfrequenz und einen für den diastolischen Blutdruck. Dieses Ergebnis ist zu unsicher, um daraus eine Aussage für die Wirksamkeit des Dihydergot auf die Kreislaufregulation abzuleiten. Daß aber individuell verschieden bei einigen Patienten eine Besserung der Kreislauffizienz auftritt, kann nicht in Abrede gestellt werden.

Man kann demnach bei orthostatischen Kreislaufstörungen mit Aussicht auf einen Erfolg einen Therapieversuch mit Dihydergot machen, wie es auch Gersmeyer (1967) empfiehlt, muß aber damit rechnen, daß das Mittel die Dysregulation unbeeinflusst läßt. Erklärlich wird dieses Verhalten durch die verschiedenen pharmakodynamischen Angriffspunkte von Dihydergot, das bei unterschiedlicher Ausgangslage der Patienten positiv oder überhaupt nicht zur Wirkung kommt.

Die Auffassung von Schmidt-Voigt (1963), Dihydergot wegen seiner sympathikolytischen Wirkung bei spastisch-hyperdiastolischen Formen des Orthostasesyndroms therapeutisch anzuwenden, kann nicht geteilt werden. Vielmehr kann man bei hypotonen Regulationsstörungen mit tiefem diastolischem Abfall und hoher Pulsfrequenz einen Therapieerfolg erwarten, da nach Dihydergotgabe bei der Kreislauffunktionsprüfung im Schellongtest der diastolische Blutdruck im t-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ansteigt, während die Pulsfrequenz mit der gleichen Irrtumswahrscheinlichkeit sinkt.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Dihydergot wurde bei je 20 Normotonikern und 20 Hypotonikern im doppelten Blindversuch auf seine Wirkung auf den Ruhe-Blutdruck und die Kreislaufregulation geprüft. Als Kreislauffunktionsprüfung wurde der Schellongs-Test gewählt. Die Dosis betrug 1 mg Dihydergot subcutan. Das Mittel wurde 15 Minuten vor Beginn der Funktionsprüfung verabreicht, nachdem schon vorher über 10 Minuten lang eine Ruhe-Leerwert bestimmt worden war. Vor und nach den Versuchen mit Dihydergot und Placebo wurden außerdem Schellongtests als Kontroll- bzw. Leerversuche durchgeführt. Die Auswertung der Resultate erfolgte statistisch mit dem t-Test im paarweisen Vergleich.

Beim Vergleichen der Ergebnisse der Ruhekreislaufwerte vor und nach Gabe von Dihydergot oder Placebo fand sich ein signifikantes Absinken der Pulsfrequenz bei Hypotonikern, während der diastolische Blutdruck leicht anstieg. Beim Vergleich der einzelnen Abschnitte der Schellong'schen Kreislauffunktionsprüfungen zwischen Dihydergot-, Placebo- oder Leerversuch zeigte sich für keine Meßgröße eine signifikante Differenz. Mit fraglicher Sicherheit änderte sich auch hier die Pulsfrequenz und der diastolische Blutdruck bei Hypotonikern. Für Normotoniker ergab sich kein nachweisbarer Effekt.

Aufgrund der Ergebnisse kann gesagt werden, daß Dihydergot bei hypodiastolischem Hypotonus mit Erfolgsaussichten verabreicht werden kann.

Bei der Behandlung orthostatischer Kreislaufstörungen mit Dihydergot ist eine sichere Besserung ungewiß. Ein Therapieversuch bietet jedoch für den Einzelfall eine gewisse Erfolgsaussicht und sollte unternommen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- Albrecht, H.: Klinische Untersuchungen zur oralen Wirksamkeit von Hydroxyphenyl (1) - Äthanol (1) - Amin (2) - Hydrochlorid (Novadral^R).
Med. Diss. Mainz 1965
- Bachmann, K.: Untersuchung zur sympathikomimetischen Pharmakotherapie abnormer Regelungsvorgänge des Kreislaufs.
Zschr. Kreisl.forsch. 53 (1964) 871-884
- Bluntschli, H. J. und R. H. Goetz: Über Kreislaufwirkungen neuer Mutterkornalkaloide am Menschen.
Schweiz. med. Wschr. 29 (1947) 769-771
- Brügger, J.: Die isolierte Samenblase des Meerschweinchens als biologisches Testobjekt zur quantitativen Differenzierung der sympathikolytischen Wirkung der genuinen Mutterkornalkaloide und ihrer Derivate.
Helvet. physiol. pharmacol. acta 3 (1945) 117-134
- Craver, B. N.: Experimental methods for the evaluation of drugs in various diseases.
Annals Acad. Sci. (New York) 64 (1956) 462-465
- Delius, L.: Hypotone Zustände und ihre Therapie.
Die Therap. woche 10 (1960) 390-400
- Delius, L., D. Hammerschmidt und F. Odenthal: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die kreislaufdynamischen Wirkungen der dihydrierten Mutterkornalkaloide.
Klin. Wschr. 27 (1949) 33-34
- Dieselben: Über die Behandlung nervöser Herz- und Kreislaufstörungen mit Dihydroergotamin.
Zschr. Kreisl.forsch. 39 (1950) 664-66
- Duesberg, R. und W. Schroeder: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig 1944
- Fiegel, G., R. Bargheer und D. Kukwa: Regulative Eigenschaften des Dihydroergotamins auf den hypotonen Formenkreis.
Ärztl. Praxis 20 (1964) 934-936
- Gersmeyer, E. F.: Langzeittherapie der hypotonen Regulationsstörungen.
Fortschr. Med. 85 (1967) 99-102
- Green, H. D.: Adrenergic blocking drugs, in: Drill V. A., Pharmacologie in medicine. New York 1958, 419-434
- Hammerschmidt, D. und F. Odenthal: Über die Wirkung der dihydrierten Mutterkornalkaloide auf den arteriellen und venösen Blutdruck.
Zschr. Kreisl.forsch. 39 (1950) 150

- Hartmann, M. M.: Dihydroergotamine in migraine.
Ann. Allergy (S. Paul) 3 (1945) 440
- Heyck, H.: Der Einfluß der Ausgangslage auf sympathikolytische Effekte am
Hirnkreislauf bei cerebro-vasculären Erkrankungen.
Ärztl. Forsch. (Wörishofen) 6 (1961) 243-252
- Husmann, F.: Sympathikomimetika oder vasotonisierende Sympathikolytika
zur Therapie des Orthostasesyndroms?
Med. Klin. 10 (1966) 379-382
- Imfeld, J. P.: Erste klinische Erfahrungen mit Dihydroergotamin (DHE 45).
Schweiz. med. Wschr. 76 (1946) 1263-1266
- Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden, in: Rauen, H. M.:
Biochemisches Taschenbuch. 2. Aufl. Berlin 1964, Bd. 2, 959-1037
- Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung,
4. Aufl. Stuttgart 1966
- Ders. u. H. Lüllmann: Lehrbuch der Pharmakologie.
3. Aufl. Stuttgart 1967
- Lenggenhager, K.: Beobachtungen an Raynaud-Patienten.
Schweiz. med. Wschr. 77 (1947) 97-98
- Martini, P.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.
3. Aufl. Berlin 1953
- Modell, W.: Problems in the evaluation of drugs in man.
J. Pharmacy Pharmacol. (London) 11 (1959) 577-580
- Möller, K. O.: Pharmakologie. 5. Aufl. Basel 1966
- Nickerson, M.: Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated
by them, in: Goodman, L. S. and A. Gillmann, The pharmacological
basis of therapeutics New-York 1965, 254-263
- Parr, F.: Zur Ätiologie und Therapie der orthostatischen Kreislaufstörungen.
Klin. Wschr. 21 (1952) 493-498
- Ders.: Zur Pathophysiologie und Klinik der orthostatischen Kreislaufstörungen.
Arch. Kreislaufforsch. 25 (1957) 101-160
- Pierach, A. und K. Heynemann: Der niedrige Blutdruck und die Hypotonie.
Stuttgart 1959
- Pritzker, B.: Die Beeinflussung der psychomotorischen Erregung durch Dihy-
droergotamin (DHE 45).
Schweiz. med. Wschr. 77 (1947) 985-987
- Rosmanitz, I. u. J. und H. Brehm: Klinisch-experimentelle Studie zur Kreis-
laufwirkung des Dihydroergot beim Orthostasesyndrom.
Med. Welt 49 (1964) 2618-2625

- Rothlin, E.: The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloids of ergot.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 2 (1946/47) 249
- Ders.: Zur Analyse der Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide.
Experientia 5/2 (1949) 78
- Ders. und J. Brügger: Quantitative Untersuchung der sympathikolytischen Wirkung genuiner Mutterkornalkaloide am isolierten Uterus des Kaninchens.
Helvet. physiol. pharmacol. acta 3 (1945) 519-535
- Ders. und A. Cerletti: Experimentelle Untersuchungen über die cardiale Wirkung hydrierter Mutterkornalkaloide.
Zschr. exper. Med. Berlin 122 (1953) 335-345
- Schellong, F. und B. Lüderitz: Regulationsprüfung des Kreislaufs.
Darmstadt 1954
- Schimert, G. und H. Zickgraf: Zur Therapie der Angina pectoris mit dihydrierten Mutterkornalkaloiden.
Klin. Wschr. 27 (1949) 59
- Schmidt-Voigt, J.: Das vegetativ-orthostatische Kreislaufsyndrom.
Mkurse. ärztl. Fortbild. 13 (1963) 384-397
- Schneider, P. B.: Recherches experimentales et cliniques avec les alcaloides dihydrogenes de l'ergot de seigle.
Schweiz. Arch. Neurol. 65 (1950) 283-310
- Spühler, O.: Dihydroergotamin als Sympathikolytikum in der inneren Medizin
Schweiz. med. Wschr. 76 (1946) 1259-1263
- Stoll, A. und A. Hofmann: Die Dihydroderivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide.
Helv. chim. acta 26 (1943) 2070-2081
- Wilder, J.: Das "Ausgangswert-Gesetz" - ein unbeachtetes biologisches Gesetz; seine Bedeutung für Forschung und Praxis.
Klin. Wschr. 41 (1931) 1889-1893
- Woodbury, R. A.: Drugs acting on the uterus, in: Drill, V. A., Pharmacologie in medicine.
New York 1958, 997-1002
- Wurm, K. und K. Hafner: Dihydroergotamin - Behandlung der Kopfschmerzen
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 78-80

Herrn Professor Dr. E. F. GERSMEYER danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise, Herrn Professor Dr. R. DUESBERG, Direktor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, für die Erlaubnis zur Durchführung der Versuche in seiner Klinik.

Für die eingehende Beratung beim statistischen Teil der Arbeit habe ich Herrn Professor Dr. Dr. S. KOLLER, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, und Herrn Privatdozent Dr. K. ÜBERLA zu danken.

LEBENS LAUF

Am 27. August 1939 wurde ich, Gert Klaaßen, als Sohn des im Kriege 1943 gefallenen Landwirts Erich Klaaßen und seiner Ehefrau Eva, geb. Franzen, in Tiegenhof/Danzig geboren.

Nach der Einschulung Pfingsten 1947 in Waldheim/Sachsen und vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich im Sommer 1951 in das Nordpfalzgymnasium in Kirchheimbolanden/Pfalz ein und legte dort 1960 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1960 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit dem Studium der Medizin und bestand im Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung.

Anschließend verbrachte ich ein Semester an der Universität in Hamburg und zwei Semester an der Universität in Freiburg/Breisgau. Danach studierte ich wieder in Mainz, wo ich im Januar 1966 das medizinische Staatsexamen bestand.

Seitdem habe ich als Medizinalassistent auf der inneren und chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Langen/Hessen gearbeitet, bin augenblicklich auf der Kinderabteilung des Bethlehem-Krankenhauses in Stolberg-/Rheinland beschäftigt und beabsichtige meine Medizinalassistentenzeit auf der dortigen gynäkologischen Abteilung zu beenden.

